

Н. В. БЕЗДІТКО

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ВИКОРИСТАННЯ КОНЦЕНТРАТУ ПРОТРОМБІНОВОГО КОМПЛЕКСУ (ПРЕПАРАТУ ОКТАПЛЕКС) ПРИ ВНУТРІШНЬОМОЗКОВИХ КРОВОТЕЧАХ

Антикоагулянтна терапія (АКТ) – основа профілактики і лікування венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ) після інфаркту міокарда (ІМ), гострого порушення мозкового кровообігу, фібриляції передсердь (ФП). В якості АКТ найчастіше застосовується непрямий антикоагулянт варфарин, на тлі використання якого можливе виникнення малих і великих кровотеч. При розвитку внутрішньомозкових кровотеч (ВМК) на тлі терапії варфарином для реверсної гемостатичної терапії (РТГ) рекомендується використовувати свіжозаморожену плазму (СЗП) або концентрати протромбінового комплексу (КПК).

Мета дослідження – оцінка фармакоекономічної доцільності використання чотирифакторного КПК (препарату Октаплекс) в порівнянні зі СЗП для екстреної допомоги при варфарин-асоційованих ВМК з позиції української системи охорони здоров'я.

Матеріали та методи. Визначення результатів відновлення коагулянтної активності крові при варфарин-асоційованих ВМК різними ЛП і пов'язаних з цим витрат проведено на ґрунті моделювання методом «дерево рішень». Модель розроблена шляхом рандомізованого дослідження використання СЗП та КПК Октаплекс варфарин-асоційованих ВМК. На основі моделювання використані методи «загальна вартість захворювання», «мінімізації витрат», «витрати-ефективність». В якості основного критерію ефективності використовували частку пацієнтів, у яких вдавалося досягнути відновлення МНВ впродовж трьох годин після початку РГТ. В якості додаткового критерію ефективності використовували час до відновлення показника МНВ. Враховували вартість прямих медичних витрат, структура яких була визначена у відповідності до чинного Протоколу. Вартість ЛП визначалась згідно з реєстром МОЗУ станом на 7.08.2019 р. Вартість медичних послуг брали з прейскурантів ліцензованих клінік. Аналіз чутливості результатів проведено до зміни даних про ефективність терапії та зміни ціни на КПК.

Результати та їх обговорення. Визначення прямих медичних витрат відповідно до Протоколу ВМК показало, що при використанні для РГТ СЗП вони складають 154 911,2 грн, КПК – 172 773,4 грн. В загальній структурі витрат на лікування пацієнта з ВМК витрати на РГТ складають майже третину. Швидкість відновлення МНВ є важливим фактором, що визначає час зупинки ВМК, та, у свою чергу, впливає на подальший прогноз захворювання. Реверсна терапія КПК в порівнянні з СЗП дозволяє підвищити швидкість відновлення МНВ у 37 разів. Більше ніж у 7 разів підвищується кількість хворих з ВМК, у яких вдається нормалізувати показники згортання системи крові впродовж критичних для подальшого прогнозу 3 годин. Коефіцієнт ефективності витрат (CER) за основним критерієм та додатковим критерієм при використанні КПК нижче у 6,7 та 72,7 рази відповідно. Отже, використання КПК замість СЗП є економічно доцільним. Аналіз чутливості підтвердив стійкість отриманих результатів. При зменшенні ціни на КПК на 30 % він стає домінуючою медичною технологією, тобто такою, що забезпечує кращий клінічний результат за меншу вартість.

Висновки. Фармакоекономічний аналіз із застосуванням моделювання методом дерева рішень результатів РГТ варфарин-асоційованих внутрішньомозкових кровотеч альтернативними препаратами СЗП та КПК Октаплекс дозволяє вважати використання КПК Октаплекс економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров'я України.

Ключові слова: фармакоекономіка; внутрішньомозкові кровотечі; концентрат протромбінового комплексу; реверсія антикоагулянтів; октаплекс

N. Bezditko

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Pharmacoeconomic analysis of protrombin complex concentrate (Octaplex preparation) use in intracerebral hemorrhage

Topicality. Anticoagulant therapy (ACT) is the basis for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications (VTEU) after myocardial infarction (MI), acute brain disorders, atrial fibrillation (AF). As an ACT, the indirect anticoagulant warfarin is most commonly used but it may cause small and large bleedings. When developing intracerebral hemorrhage (ICH) on the background of warfarin therapy for reverse hemostatic therapy (RHT), it is recommended to use fresh frozen plasma (FFP) or of prothrombin complex concentrates (CPC).

Aim. To evaluate the pharmacoeconomic feasibility of the CPC (Octaplex drug) use comparing to the emergency dose support for warfarin-associated ICH according to Ukrainian health care system.

Materials and methods. Determination of the results of blood coagulant activity restoration in warfarin-associated ICH with different drugs and associated costs have been performed on soil modeling using the "decision tree" method. The model has been developed on the basis of a randomized trial of the use of FFP and CPC Octaplex warfarin-associated ICH. On the basis of modeling, the methods "total disease cost", "cost minimization", "cost-effectiveness" were used. The primary efficacy criterion was the proportion of patients in whom the recovery of the INR within three hours after the onset of RHT was successful. As an additional performance criterion, time was used to recover the INR. They took into account the cost of direct medical expenses, the structure of which was determined in accordance with the current Protocol. The cost of medical treatment has been determined according to the MOH registry as of 7.08.2019. The cost of medical services has been taken from the price lists in licensed clinics. A sensitivity analysis of the results has been performed prior to changes in therapy efficacy data and changes in CPC pricing.

Results and discussion. Determination of direct medical expenses in accordance with the Protocol of the ICH showed that when used for the RHT FFP they amount to 154 911,2 UAH, CPC – 172 773,4 UAH. In the overall cost structure of treating a patient with ICH, the cost of RHT is almost one third. The rate of recovery of INR is an important factor that determines the time of stopping of ICR and, in turn, influences the further prognosis of the disease. Reverse CPC therapy compared to FFP allows to increase the rate of INR recovery 37 times. More than 7 times the number of patients with ICH, who manage to normalize the blood clotting index during the critical 3 hours, is increasing. The Coefficient of Cost Effectiveness (CER) for the primary criterion and the additional criterion when using a CPC is lower by 6.7 and 72.7 times, respectively. That is, using a CPC instead of a FFP is economically feasible. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the results. By reducing the price of the CPC by 30%, it becomes the dominant medical technology, that is, providing the best clinical outcome at a lower cost.

Conclusions. Pharmacoeconomic analysis with the use of tree modeling by the decision of the RHT results of warfarin-associated intracerebral hemorrhage with alternative drugs of FFP and CPC Octaplex allows to consider the use of CPC Octaplex economically viable medical technology in the current health protection conditions in Ukraine.

Key words: *pharmacoeconomics; intracerebral hemorrhage; prothrombin complex concentrate; reversal of anticoagulants; octaplex*

Н. В. Бездетко

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Фармакоэкономический анализ применения концентрата протромбинового комплекса (препарата Октаплекс) при внутримозговых кровотечениях

Антикоагулянтная терапия (АКТ) – основа профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) после инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий (ФП). В качестве АКТ чаще всего применяется непрямой антикоагулянт варфарин, на фоне использования которого возможно возникновение малых и больших кровотечений. При развитии внутримозговых кровотечений (ВМК) на фоне терапии варфарином для реверсной гемостатической терапии (РГТ) рекомендуется применять свежезамороженную плазму (СЗП) или концентраты протромбинового комплекса (КПК).

Цель исследования – оценка фармакоэкономической целесообразности применения четырехфакторного КПК (препарата Октаплекс) по сравнению с СЗП для экстренной помощи при варфарин-ассоциированных ВМК с позиции украинской системы здравоохранения.

Материалы и методы. Определение результатов восстановления коагулянтной активности крови при варфарин-ассоциированных ВМК различными ЛП и связанных с этим расходов проведено на основании моделирования методом «дерево решений». Модель разработана на основе рандомизированного исследования применения СЗП и КПК Октаплекс при варфарин-ассоциированных ВМК. На основе результатов моделирования использованы методы «общая стоимость заболевания», «минимизация затрат», «затраты-эффективность». В качестве основного критерия эффективности использовали долю пациентов, у которых удавалось достичь восстановления МНО в течение трех часов после начала РГТ. В качестве дополнительного критерия эффективности использовали время до восстановления показателя МНО. Учитывали прямые медицинские затраты, структура которых была определена в соответствии с действующим Протоколом. Стоимость ЛП устанавливалась по реестру МЗУ по состоянию на 7.08.2019 г. Стоимость медицинских услуг брали из прейскурантов лицензированных медицинских учреждений. Анализ чувствительности результатов проведен к изменению уровня эффективности терапии и изменению цены на КПК.

Результаты и их обсуждение. Определение прямых медицинских затрат в соответствии с Протоколом ВМК показало, что при использовании для РГТ СЗП они составляют 154 911,2 грн, КПК – 172 773,4 грн. В общей структуре расходов на лечение пациента с ВМК расходы на РГТ составляют почти треть. Скорость восстановления МНО является важным фактором, определяющим время остановки ВМК, и, в свою очередь, влияет на дальнейший прогноз заболевания. Реверсная терапия КПК по сравнению с СЗП позволяет повысить скорость восстановления МНО в 37 раз. Более чем в 7 раз повышается количество больных с ВМК, у которых удается нормализовать показатели свертывания системы крови в течение критических для дальнейшего прогноза трех часов. Коэффициент эффективности затрат (CER) по основному и дополнительному критериям при использовании КПК ниже в 6,7 и 72,7 раза соответственно. Таким образом, использование КПК вместо СЗП является экономически целесообразным. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов. При уменьшении цены на КПК на 30 % он становится доминирующей медицинской технологией, то есть такой, которая обеспечивает лучший клинический результат за меньшую стоимость.

Выводы. Фармакоэкономический анализ с использованием моделирования методом дерева решений результатов РГТ варфарин-ассоциированных внутримозговых кровотечений альтернативными препаратами СЗП и КПК Октаплекс позволяет считать применение КПК Октаплекс экономически целесообразной медицинской технологией в действующих условиях здравоохранения Украины.

Ключевые слова: *фармакоэкономика; внутримозговые кровотечения; концентрат протромбинового комплекса; реверсия антикоагулянтов; октаплекс*

ВСТУП

Антикоагулянтна терапія (АКТ) лежить в основі профілактики і лікування венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ) у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), гостре порушення мозкового кровообігу, та при фібриляції передсердь (ФП). Доведено, що АКТ суттєво зменшує частоту фатальних випадків тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), а також знижує ризик рецидивів ВТЕУ та пізніх ускладнень [1]. Незважаючи на той факт, що на фармацевтичному ринку з'явилися нові оральні антикоагулянти, на сьогоднішній день з метою АКТ найчастіше застосовується антагоніст вітаміну К (непрямий антикоагулянт) варфарин. Багаторічний досвід ефективного застосування в клінічній практиці, зручна пероральна форма, невисока вартість препарату дотепер дозволяють варфарину залишатися препаратом «першої лінії» для АКТ. Він входить до Національного переліку основних лікарських засобів України 2018 р. та Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ.

Обов'язковою умовою ефективного та водночас безпечного застосування варфарину є постійна підтримка у пацієнта міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) в межах 2,0-3,0 [2, 3]. Однак низка чинників (взаємодія з їжею, іншими ЛП, генетична варіабільність печінкового метаболізму тощо) можуть провокувати дестабілізацію МНВ та розвиток малих і великих кровотеч. Серед останніх найбільш небезпечними є внутрішньомозкові кровотечі (ВМК), що на тлі АКТ варфарином зустрічаються у 0,7-0,85 % пацієнтів [4]. ВМК, асоційовані з терапією варфарином, є невідкладним станом, який характеризується значним ризиком розвитку інвалідності і високим рівнем летальності, а тому вимагає негайної діагностики та активного лікування [5]. Для пацієнтів, у яких небезпечні для життя ВМК розвинулись на тлі АКТ, зокрема варфарину, загальною рекомендацією є якомога швидша нормалізація МНВ. Традиційно з цією метою призначаються препарати вітаміну К і свіжозаморожена плазма (СЗП). Ефективність СЗП обмежується ризиком інфікування, алергійних реакцій на переливання, значним часом та об'ємом введення, необхідним для корекції МНВ. Останнім часом в якості препаратів першої лінії при великих кровотечах розглядаються концентрати протромбінового комплексу (КПК). КПК – це отримані з плазми концентрати одночасно декількох факторів згортання крові. Важливою перевагою КПК перед СЗП є можливість швидкого введення значної кількості факторів згортання в невеликих об'ємах розчинів, що дозволяє КПК швидко нормалізувати МНВ без підвищеного ризику тромбоемболічних подій [6, 7]. Відповідно до останнього національного клінічного протоколу для корекції МНВ у пацієнтів з ВМК на теперішній час КПК слід розглядати як альтернативу СЗП [5]. Згідно з чинними рекомендаціями NICE та Керівництвом

Європейського товариства анестезіологів при геморагічному інсульті у пацієнтів, які знаходяться на терапії антикоагулянтами, та при підвищеному МНО антикоагуляційний ефект повинен бути нейтралізованим якомога швидшим введенням КПК і вітаміну К [8, 9, 10]. На теперішній час у клініці використовуються КПК, які одночасно містять три або чотири фактори згортання, при цьому чотирифакторні КПК більш ефективні [11].

На теперішній час єдиним чотирифакторним КПК, зареєстрованим в Україні, є препарат «Октаплекс» (Октафарма Фармацевтика Продуктінсгенс м.б.Х., Австрія; Октафарма, Франція). Здатність швидко нормалізувати МНВ та переваги чотирифакторного КПК, зокрема препарату «Октаплекс» перед СЗП при лікуванні ВМК підтверджені в кількох клінічних дослідженнях [12, 13, 14]. У фармакоекономічних дослідженнях, проведених за кордоном, показана економічна доцільність використання КПК порівняно з СЗП в терапії кровотеч, пов'язаних з ПАК [15,16]. В умовах охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз використання препарату Октаплекс в якості екстреної допомоги при варфарин-асоційованих ВМК не проводився.

Мета дослідження – оцінка фармакоекономічної доцільності використання КПК (препарату Октаплекс) в порівнянні зі СЗП для екстреної допомоги при варфарин-асоційованих ВМК з позиції української системи охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При проведенні фармакоекономічного дослідження керувалися чинною настановою МОЗУ щодо оцінки технологій охорони здоров'я [17].

Визначення результатів відновлення коагулянтної активності крові при варфарин-асоційованих ВМК різними ЛП і пов'язаних з цим витрат проведено на ґрунті моделювання методом «дерево рішень» [18, 19]. Модель заснована на результатах прямого порівняльного багатоцентрового, проспективного, рандомізованого, відкритого, сліпого дослідження використання СЗП та КПК Октаплекс в якості екстреної реверсної гемостатичної терапії (РГТ) варфарин-асоційованих ВМК NCT00928915 [12]. При побудові моделі керувалися положенням, що нормалізація МНВ сприяє зупинці кровотечі, а швидша нормалізація МНВ пов'язана зі зниженням ризику збільшення розмірів гематоми [12, 20, 21]. Модель має наступний вигляд (рис. 1).

Діагноз ВМК підтверджується на підставі даних КТ. Введення гемостатичних препаратів починається впродовж першої години після підтвердження діагнозу. Для відновлення коагулянтної активності крові разом з гемостатичними ЛП всі пацієнти отримують вітамін К в дозі 10 мг внутрішньовенно. Пацієнти, у яких через 3 години після початку РГТ МНВ показник залишається більше, ніж 1,2, отримують КПК як життєво необхідний засіб.

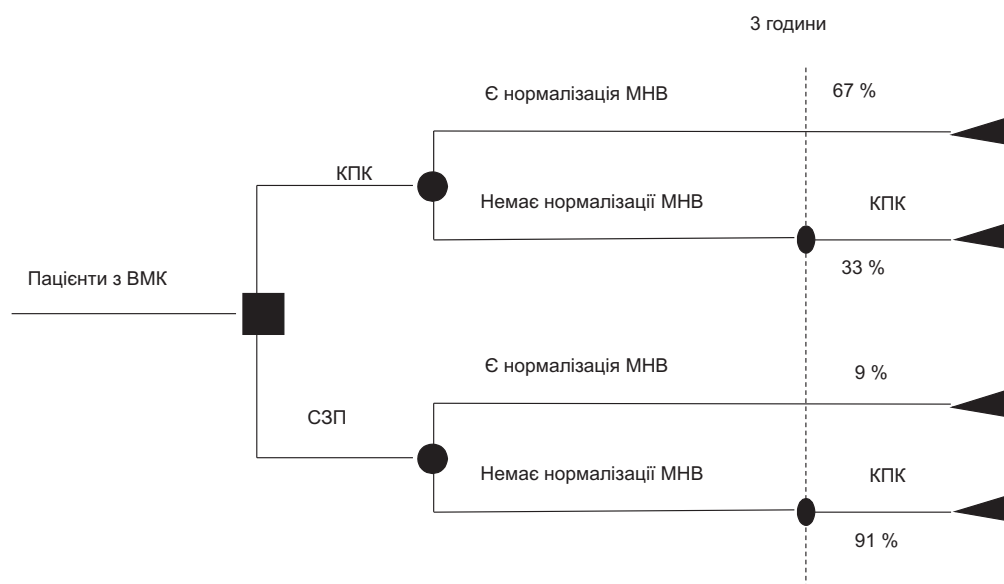


Рис. 1. Структура моделі дерева рішень

На ґрунті моделювання використані класичні методи ФЕА: «загальна вартість захворювання», «мінімізації витрат», «витрати-ефективність». Структура прямих витрат визначена згідно з чинним Протоколом [5]. Витрати на побічну дію РГТ не враховувалися, оскільки за даними дослідження частота ускладнень в порівняльних групах була однаковою [12]. Вартість ЛП визначалась відповідно до реєстру МОЗУ станом на 01.08.2019 р. [22], вартість діагностично-лікувальних процедур – згідно з прейскурантами медичних послуг, що надаються ліцензованими медичними установами на платних умовах [23, 24]. При розрахунках витрат рівень дисконтування приймали за 5 % щорічно.

При ФЕА методом «витрати-ефективність» в якості основного критерію ефективності використовували

частку пацієнтів, у яких вдавалося досягнути $MNV \leq 2$ впродовж трьох годин після початку РГТ. В якості додаткового критерію ефективності використовували час до відновлення показника $MNV \leq 2$. Саме такі критерії ефективності використовуються при застосуванні ЛП для відновлення згортальної здатності крові на тлі використання прямих АК [6, 12, 15, 16, 25].

Для визначення ефективності СЗП та КПК при реверсній терапії ВМК було проведено пошук даних у базах доказової медицини – Cochrane Library, PubMed, Medline, Embase, NICE. Для аналізу були відібрані лише ті джерела, в яких у досліджувані групи входили виключно пацієнти з ВМК, а також використані відповідні критерії ефективності. Отримані дані та їх джерела узагальнено в табл. 1.

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СХЕМ РЕВЕРСНОЇ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ВАРФАРИН-АСОЦІЙОВАНИХ КРОВОВИЛИВАХ (ЗА ОСНОВНИМ ТА ДОДАТКОВИМ КРИТЕРІЯМИ ЕФЕКТИВНОСТІ)

Дослідження (автор, рік)	Вид дослідження	Препарати порівняння	Кількість пацієнтів	Доза ЛП	Частка пацієнтів (%) з $MNV \leq 2$ в період до 3 год від початку реверсної терапії	Час корекції МНВ до $\leq 1,5$ (хв)
Sarode R. et al. 2013 [6]	проспективне рандомізоване мультицентрове	СЗП	12	12,5 мл/кг	9,6	1440
		КПК Beriplex*	12	35 МО/кг	62,2	30
Steiner T. et al. 2016 [12]	проспективне рандомізоване мультицентрове порівняльне	СЗП	23	20 мл/кг	9,0	1482
		КПК Octaplex	27	30 МО/кг	67,0	40
De Matos Soeiro et al. 2017 [25]	ретроспективне обсерваційне одноцентрове порівняльне	СЗП	49	14,5 мл/кг	6,1	-
		КПК Octaplex	18	27,6 МО/кг	33,3	-

Примітка: * – КПК Beriplex за складом тотожний КПК Octaplex

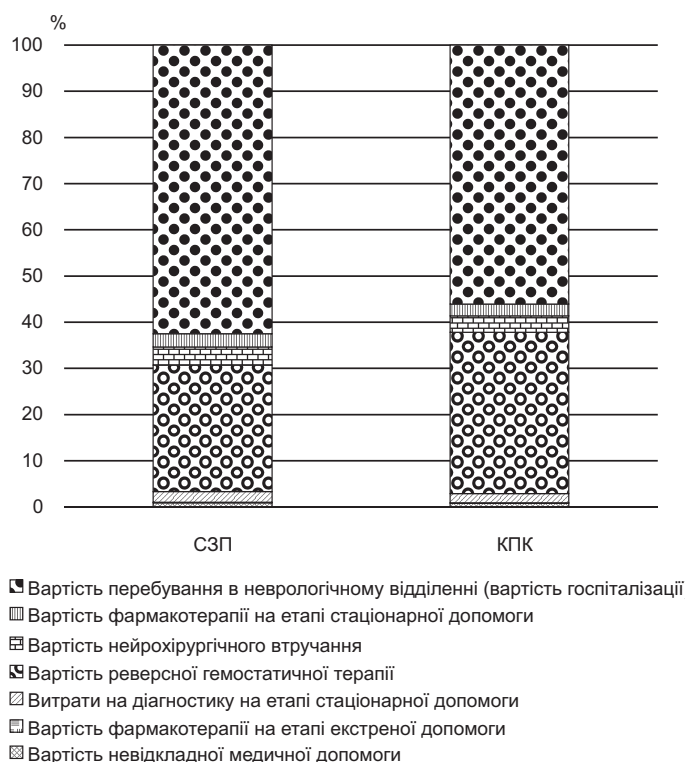


Рис. 2. Структура витрат на лікування пацієнта з ВМК

Аналіз чутливості результатів проведено до зміни параметрів ефективності з урахуванням наявності відмінностей цих ключових параметрів, а також до зміни ціни на препарати РГТ в межах $\pm 50\%$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі ФЕА було визначено структуру витрат на лікування пацієнта з ВМК згідно з чинним Протоколом [5]. Для всіх ЛП, що входять до схем лікування ВМК за даними Реєстру лікарських препаратів МОЗУ [22], методом мінімізації витрат визначено найдешевші ЛП та розрахована загальна вартість фармакотерапії пацієнта з ВМК. Вартість РГТ розрахована на ґрунті моделювання за деревом рішень. Далі проведені розрахунки загальної вартості надання медичної допомоги пацієнту з ВМК та визначено частку витрат на РГТ в її складі.

За результатами розрахунків середні витрати на одного пацієнта з варфарин-асоційованими ВМК при використанні для РГТ СЗП складають 154 911,2 грн,

серед яких суто на гемостатичну терапію витрачається 42455,9 грн. При використанні КПК загальні витрати на одного пацієнта складуть 172 773,4 грн, а суто на РГТ – 60318,1 грн. В загальній структурі витрат на лікування пацієнта з ВМК витрати на РГТ складають майже третину (рис. 2).

Фармакоекономічна доцільність використання будь-якої медичної технології одночасно враховує як її вартість, так і ефективність. Вартість РГТ КПК вища, ніж терапія СЗП. В той же час застосування КПК при варфарин-асоційованих ВМК значно перевищує СЗП за ефективністю як за основним, так і за додатковим критеріями (табл. 1). Тому на наступному етапі дослідження для альтернативних схем РГТ ВМК були розраховані фармакоекономічні показники ефективності витрат (табл. 2).

Швидкість відновлення МНВ є важливим фактором, що визначає час зупинки ВМК та, у свою чергу, впливає на подальший прогноз захворювання. Реверсна терапія КПК в порівнянні з СЗП дозволяє

Таблиця 2

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ВИТРАТ ВИКОРИСТАННЯ РІЗНИХ СХЕМ РЕВЕРСНОЇ ГЕМОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ВАРФАРИН-АСОЦІЙОВАНИХ КРОВОВИЛИВАХ

Вид гемостатичної терапії	СЗП	КПК	КПК
	CER _{грн/хворого}		ICER _{грн/хвор}
Показники ефективності за основним критерієм	1 721 235,7	257 870,8	30796,9
	CER _{грн/хворого}		ICER _{грн/хворого}
Показники ефективності за додатковим критерієм	8606,2	118,3	-12,4

підвищити швидкість відновлення МНВ у 37 разів. Більше ніж у 7 разів підвищується кількість хворих з ВМК, у яких вдається нормалізувати показники згортання системи крові впродовж критичних для подальшого прогнозу 3 годин.

Коефіцієнт ефективності витрат (CER) за основним критерієм показує витрати на одного пацієнта, у якого впродовж 3 годин від початку лікування вдається нормалізувати показники згортальної системи крові. За додатковим критерієм він визначає вартість прискорення часу відновлення згортальної системи крові на 1 хвилину. Для варіанту РГТ з використанням КПК ці коефіцієнти значно нижчі, ніж для РГТ зі СПЗ (відповідно у 6,7 та 72,7 рази). Це свідчить про суттєві фармакоекономічні переваги реверсної терапії КПК над СПЗ.

Отримані результати щодо фармакоекономічних переваг КПК підтверджуються даними інших авторів для умов охорони здоров'я в інших країнах [15, 16].

Аналіз чутливості результатів відносно коливань параметрів порівняльної ефективності РГТ з КПК та

СЗП при варфарин-асоційованих ВМК показав стійкість результатів щодо фармакоекономічних переваг РГТ з КПК. Аналіз чутливості результатів відносно коливання ціни на КПК (+ 50 % з кроком + 10 %) без коливання цінових показників на СПЗ показав, що переваги КПК щодо економічної доцільності в порівнянні з СЗП зберігаються навіть при крайньому збільшенні ціни. Це свідчить про стійкість отриманих результатів. При зменшенні ціни на КПК на 30 % він стає домінуючою медичною технологією, тобто такою, що забезпечує кращий клінічний результат за меншу вартість.

ВИСНОВКИ

Фармакоекономічний аналіз із застосуванням моделювання методом дерева рішень результатів РГТ варфарин-асоційованих внутрішньомозкових кровотеч альтернативними препаратами СПЗ та КПК Октаплекс дозволяє вважати використання КПК Октаплекс економічно доцільною медичною технологією в чинних умовах охорони здоров'я України.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / G. H. Guyatt et al. *Chest*. 2012. Vol. 141. P. 7S–47S. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.1412s3> (Date of access: 11.06.2020).
2. Державний реєстр лікарських засобів України : офіц. сайт. URL: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini> (дата звернення: 14.07.2020).
3. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition / R. Rossaint et al. *Critical Care*. 2016. Vol. 20 (1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x> (Date of access: 11.06.2020).
4. Eikelboom J., Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin : clinical experience. *Am. J. Emerg. Med.* 2016. Vol. 129, Is. 11. P. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003> (Date of access: 11.06.2020).
5. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при геморагічному інсульті : Наказ МОЗ України від 17.04.2014 р. № 275. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ22644.html (дата звернення: 14.07.2020).
6. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study / R. Sarode et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128, № 11. P. 1234–1243. DOI: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002283> (Date of access: 11.06.2020).
7. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis / C. Chai-Adisaksoha et al. *Thromb. Haemost.* 2016. Vol. 116, № 4. P. 879–890. DOI: <https://doi.org/10.1160/TH16-04-0266> (Date of access: 11.06.2020).
8. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s : diagnosis and initial management : NICE guideline. 2008, updated 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68> (Date of access: 11.06.2020).
9. Blood transfusion : NICE guideline. 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24> (Date of access: 11.06.2020).
10. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents / M. Makris et al. *Br. J. Haematol.* 2013. Vol. 160. P. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.12107> (Date of access: 11.06.2020).
11. Management of severe perioperative bleeding Guidelines from the European Society of Anaesthesiology / S. A. Zoksek-Langenecker et al. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2017. Vol. 34. P. 332–395. DOI: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630> (Date of access: 11.06.2020).
12. Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH) : a randomised trial / T. Steiner et al. *Lancet Neurol.* 2016. Vol. 15. P. 566–573. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1) (Date of access: 11.06.2020).
13. Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department / M. Hickey et al. *Circulation*. 2013. Vol. 128. P. 360–364. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001875> (Date of access: 11.06.2020).
14. Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation / H. B. Riess et al. *Thromb. Res.* 2007. Vol. 121, № 1. P. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.02.009> (Date of access: 11.06.2020).
15. Фармакоэкономическая экспертиза целесообразности применения факторов свертывания крови II, VII, IX, X в комбинации (протромбиновый комплекс) в сравнении с применением свежемороженой плазмы и рекомбинантного активированного фактора VII у пациентов с кровотечением при приеме оральных антикоагулянтов в условиях экстренной помощи / А. С. Колбин и др. *Фармакоэкономика*. 2011. Т. 4, № 4. С. 51–58.
16. Guest J. F., Watson H. G., Limaye S. Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clin. Ther.* 2010. Vol. 32, № 14. P. 2478–2493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.011> (Date of access: 11.06.2020).
17. Керівна настанова із оцінки технологій охорони здоров'я. Київ : МОЗ України, 2018. 54 с.
18. Фармакоэкономика : навч. посіб. для студентів ВНЗ / за ред. Л. В. Яковлевої. Вінниця : Нова книга, 2009. 208 с.
19. Overview of pharmacoeconomic modelling methods / Z. Ademi et al. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75, № 4. P. 944–950. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x> (Date of access: 11.06.2020).
20. Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates / H. B. Huttner et al. *Stroke*. 2006. Vol. 37, № 6. P. 1465–1470. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6> (Date of access: 11.06.2020).

21. Gulati D, Dua D, Torbey M. T. Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. P. 80. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00080> (Date of access: 11.06.2020).
22. Задекларовані оптово-відпускні ціни станом на 15.01.2018 р. URL: http://moz.gov.ua/uploads/0/4022-reestr_lz_stanom_na_15_01_2018.p (дата звернення: 15.07.2020).
23. Клініка «Добробут» : офіц. сайт. URL : <https://www.dobrobut.com/landings/ambulance> (дата звернення: 15.07.2020).
24. Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф м. Києва. Платні послуги. URL: <http://ssmp.health.kiev.ua/index.php/2015-03-26-12-19-22> (дата звернення: 15.07.2020).
25. Superiority of Prothrombin Complex Concentrate versus Frozen Fresh Plasma in Cardiology Patients with Warfarin Intoxication—Observational Study / De. M. Soeiro et al. *OJEM.* 2017. Vol. 5. P. 75–84. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojem.2017.52007> (дата звернення: 15.07.2020).

REFERENCES

1. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schünemann, H. J. (2012). Executive Summary. *Chest*, 141 (2), 7S–47S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.1412S3>.
2. *Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy.* (n. d.). Available at: <https://moz.gov.ua/derzhavniy-reestr-likarskykh-zasobiv-ukraini>.
3. Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranseau, J., Fernández-Mondéjar, E., ... Spahn, D. R. (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*, 20 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>.
4. Eikelboom, J., Merli, G. (2016). Bleeding with Direct Oral Anticoagulants vs Warfarin: Clinical Experience. *The American Journal of Medicine*, 129 (11), S33–S40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.003>.
5. Nakaz MOZU № 275 vid 17.04.2014 r. "Pro zatverdzhennia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyatsii medychnoi dopomohy pry hemorahichnomu insulti". (2014). *ligazakon.ua*. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ22644.html.
6. Sarode, R., Milling, T. J., Refaai, M. A., Mangione, A., Schneider, A., Durn, B. L., Goldstein, J. N. (2013). Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation*, 128 (11), 1234–1243. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.002283>.
7. Chai-Adisakopha, C., Hillis, C., Siegal, D. M., Movilla, R., Hedde, N., Crowther, M., & Iorio, A. (2016). Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 116 (11), 879–890. doi: <https://doi.org/10.1160/th16-04-0266>.
8. NICE guideline. Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management, 2008. (2017). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg68>.
9. NICE guideline. Blood transfusion. (2015). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24>.
10. Makris, M., Van Veen, J. J., Tait, C. R., Mumford, A. D., Laffan, M. (2012). Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*, 160 (1), 35–46. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.12107>.
11. Kozek-Langenecker, S. A., Ahmed, A. B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., ... Zacharowski, K. (2017). Management of severe perioperative bleeding. *European Journal of Anaesthesiology*, 34 (6), 332–395. doi: <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>.
12. Steiner, T., Poli, S., Griebel, M., Hüsing, J., Hajda, J. ... Veltkamp, R. (2016). Fresh frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in patients with intracranial haemorrhage related to vitamin K antagonists (INCH): a randomised trial. *Lancet Neurology*, 15, 566–573. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00110-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00110-1).
13. Hickey, M., Gatien, M., Taljaard, M., Aujnarain, A., Giulivi, A., Perry, J. J. (2013). Outcomes of urgent warfarin reversal with frozen plasma versus prothrombin complex concentrate in the emergency department. *Circulation*, 128, 360–364. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001875>.
14. Riess, H. B., Meier-Hellmann, A., Motsch, J., Elias, M., Kursten, F. W., Dempfle, C. E. (2007). Prothrombin complex concentrate (Octaplex) in patients requiring immediate reversal of oral anticoagulation. *Thrombosis Research*, 121 (1), 9–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2007.02.009>.
15. Kolbin, A. S., Kurylev, A. A., Proskurin, M. A., Balykina, A. Ye. (2011). Farmakoeconomicheskaia ekspertiza tselesoobraznosti primeneniia faktorov svertyvaniia krovii II , VII , IX, X v kombinatsii (protrombinovyi kompleks) v sravnenii s primeneniem svezhezamorozhennoi plazmy i rekombinantnogo aktivirovannogo faktora VII u pacientov s krovotocheniem pri prieme oralnykh antikoagulyantov v usloviakh ekstrennoi pomoshchi. *Farmakoeconomika*, 4, 51–58.
16. Guest, J. F., Watson, H. G., Limaye, S. (2010). Modeling the cost-effectiveness of prothrombin complex concentrate compared with fresh frozen plasma in emergency warfarin reversal in the United Kingdom. *Clinical Therapeutics*, 32 (14), 2478–2493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.011>.
17. *Kervina nastanova iz otsinky tekhnologii okhorony zdorov'ia.* (2018). Kyiv: MOZ Ukrainy, 54.
18. Yakovlieva, L. V. (Ed.). (2009). *Farmakoeconomika. Navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchykh navchalnykh zakladiv.* Vinnytsia: Nova knyha, 208.
19. Ademi, Z., Kim, H., Zomer, E., Reid, C. M., Hollingsworth, B., Liew, D. (2013). Overview of pharmacoeconomic modelling methods. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75 (4), 944–950. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04421.x>.
20. Huttner, H. B., Schellinger, P. D., Hartmann, M., Köhrmann, M., Juettler, E., ... Steiner, T. (2006). Hematoma growth and outcome in treated neurocritical care patients with intracerebral hemorrhage related to oral anticoagulant therapy: comparison of acute treatment strategies using vitamin K, fresh frozen plasma, and prothrombin complex concentrates. *Stroke*, 37 (6), 1465–1470. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221786.81354.d6>.
21. Gulati, D., Dua, D., Torbey, M. T. (2017). Hemostasis in Intracranial Hemorrhage. *Frontiers in Neurology*, 8, 80. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00080>.
22. *Zadeklarovani optovo-vidpuskni tsyny stanom na 15.01.2018 r.* (2018). Available at: http://moz.gov.ua/uploads/0/4022-reestr_lz_stanom_na_15_01_2018.pdf.
23. *Klinika "Dobrobut"*. (n. d.). Available at: <https://www.dobrobut.com/landings/ambulance>.
24. *Tsentr ekstrenoi medychnoi dopomohy ta medytsyny katastrof m. Kyiva. Platni posluhy.* (n. d.). Available at: <http://ssmp.health.kiev.ua/index.php/2015-03-26-12-19-22>.
25. De M. Soeiro, A., César, M. C., Biselli, B., Siqueira, A., de Carvalho, A. T. ... Oliveira, M. T. (2017). Superiority of Prothrombin Complex Concentrate versus Frozen Fresh Plasma in Cardiology Patients with Warfarin Intoxication—Observational Study. *Open Journal of Emergency Medicine*, 5, 75–84. doi: <https://doi.org/10.4236/ojem.2017.52007>.

Відомості про авторів:

Бездітко Н. В., докторка мед. наук, професорка кафедри фармакоэкономики, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Information about authors:

Bezditko N., Doctor of Medicine, Professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Сведения об авторах:

Бездітко Н. В., доктор мед. наук, профессор кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0274-2203>

Надійшла до редакції 25.05.2020 р.